Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Review Open Access

Principii actuale de diagnostic și tratament în boala inflamatorie intestinală la vârstnic

Cristina Cijevschi, Cristina Aulinei, Cristian Ciobanu, Alexandru Barna, Loredana Costea, Cătălina Mihai, Otilia Nedelciuc, Mihaela Dranga
Clinica I Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Abstract. Current principles of diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease in the elderly. The burden of inflammatory bowel disease (IBD) in older adults (aged over 60 years old) is increasing due to a combination of an ageing population with compounding prevalence of IBD and increasing incidence of elderly-onset of IBD. This population is under-represented in clinical trials and the diagnosis can be delayed at older ages compared to the young due to the more difficult access to the specialist doctor, the initial misdiagnosis and difficult diferential diagnosis. Management of IBD in older adults requires carefully assesment of individual patient's risk, immunosuppressive therapy, and non-IBD comorbidities. 5-ASA and corticosteroids are overprescribed in the elderly, while immunomodulators and biologics are underprescribed. Surgical interventions must be performed as early as possible when when complications occur with the limitation of hospitalization time, prolonged immobilization and poor nutritional status.

Key words: inflammatory bowel disease, elderly, treatment

Introducere

Incidența în creștere a bolilor inflamatorii intestinale (BII), progresele de diagnostic si cele terapeutice, precum și creșterea vârstei populației de pe glob contribuie la creșterea numărului de pacienți vârstnici cu BII. Aproximativ 25-30% din pacienții cu BII au în general peste 60ani (65% au >60 de ani, 25% au >70ani si 10% au >80 ani). Remarcam faptul că 10-20% din pacienții cu BII au la debut vârsta > 60ani. Nu există în prezent un consens în ceea ce privește definiția noțiunii de vârstnic. Diagnosticul și tratamentul sunt dificile, întrucât nu există până în momentul de față studii cu pacienți având vârsta >65ani. Această grupă de vârstă este de obicei exclusă și din trialurile clinice, astfel deciziile de tratament sunt frecvent pragmatice, fiind extrapolate din dermatologie și reumatologie. (2)

Indiferent de vârstă, pacienții pot fi „fit” sau „frail”. Vulnerabilitatea crescută la vârstnic este accentuată de sarcopenie (pierderea masei musculare, a forței musculare și a funcțiilor vitale), reprezentând un factor favorizant în apariția efectelor adverse (2).

Clasificare

În prezent, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) clasifică BII în 2 mari categorii (5):

1. BII cu debut la tânăr și cu progresie către vârstnic;
2. BII cu debut la omul vârstnic peste 60 ani sau mai mult.

Corresponding author: Cristina Cijevschi email cristinacijevschi@yahoo.com
Received: October 30, 2024; **Accepted November** 10, 2024; **Published** December 31, 2024
Citation: Cijevschi Cristina, Aulinei Cristina, Ciobanu Cr., Barna Al., Costea Loredana, Mihai Cătălina, Nedelciuc Otilia, Dranga Mihaela: Current principles of diagnosis and treatment in inflammatory bowel disease in the elderly. [Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20(4): 285 - 292, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2024.04.03
Copyright: © 2024. Cristina Cijevschi et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Epidemiologie

Îmbătrânirea populației este un fenomen global. Persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste reprezintă aproximativ 16% din populația Europei.

BII are un debut tardiv la 10%-15% dintre pacienți, primul puseu de activitate debutând peste 60 de ani. Astfel 25-30% dintre pacienții cu BII vor avea vârsta peste 60 de ani, din care 65% - 60 ani, 25% peste 70 ani și 10% mai mult de 80 ani. Doar la 10-20% dintre aceștia boala debutează la vârste înaintate (6).

Prevalența BII în rândul persoanelor în vârstă pare să crească treptat cu 5,2% anual. Până la 15% din BII din America de Nord și Asia sunt diagnosticate după vârsta de 60 de ani, iar în Europa procentul este de 16%. Ratele de incidență variază de la 4 la 8 la 100.000 pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani (7).

La pacienții cu debut tardiv al BII factorul genetic este mai puțin important. Acești pacienți prezintă mai puține antecedente familiale comparativ pacienții cu debut la vârstă tânără. Factorii de mediu au însă un rol important la acești pacienți. Menționăm în special folosirea antibioticelor după 60 de ani, care asociază modificări ale florei intestinale (cu rol precipitant în apariția BII), cât și folosirea analgezicelor care pot favoriza un prim puseu de activitate a bolii la această categorie de vârstă. Statinele au un rol protector in această situație, conform studiilor clinice (8). Disbioza, caracteristică vârstei înaintate, și este responsabilă de scăderea motilității și a secreției de mucus la nivel intestinal, afectând de obicei funcția de barieră intestinală. Acest lucru este puțin folosit datorită lipsei de evidență clinică și a studiilor pe loturi populaționale mici cu această vârstă (9).

De asemenea, spitalizarea pacienților peste 65 de ani cu BII reprezintă 25% din totalul spitalizărilor pentru BII (8).

Diagnostic

Diagnosticul poate fi întârziat la vârstnic cu 16 luni comparativ cu 5 luni la cei tineri datorită accesului mai dificil la medicul specialist și a diagnosticului diferențial extrem de complex în condițiile numeroaselor afecțiuni ce pot mima BII (11).

Dintre caracteristicele comune ale manifestărilor BII, atât la pacienții cu BC, cât și cei cu CU remarcăm o evoluție mai puțin agresivă, dar cu un prim puseu de activitate mai sever comparativ cu populația tânără.

Antecedentele heredocolaterale sunt mai puțin semnificative, însă riscul de cancer este mai mare, în special pentru limfom non-Hodgkin (thiopurine) și de cancer de piele non-melanom (anti-TNF) (12). Manifestările extra intestinale sunt mai puțin frecvente atât în BC, cât și în CU. În CU, localizarea este de obicei la nivelul colonului stâng (44-52% din cazuri) și tinde să rămână stabilă, fără progresie proximală (12,13). De remarcat în CU la vârstnic, faptul că frecvența intervențiilor chirurgicale la 5-10 ani după diagnostic, conform studiului EPIMAD, este de 16%. Ceea ce reflectă în primul rând teama pacienților pentru terapie imunosupresivă. În BC la vârstnic localizarea predilectă este la nivel colonic sau ileocolonic, iar fenotipurile stenozant și fistulizant sunt mai puțin frecvente (15,16).

Diagnostic diferențial

Diagnosticul la pacienții vârstnici cu BII poate fi întârziat și datorită comorbidităților, accesului tardiv la medic și a diagnosticului diferențial complex. Astfel, la pacientul vârstnic, diagnosticul diferențial se face în principal cu **colita infecțioasă**, când simptomul principal este similar cu cel din BII, adică diareea cu sânge. De exemplu, infecțiile cu Giardia, Yersinia, Escherichia coli 0157:H7, Salmonella, Shigella, Campylobacter și, nu în ultimul rând, infecția cu Clostridioides difficile sunt adesea sugerate de o durată mai scurtă a simptomelor și sunt detectabile în 1-2 săptămâni de la debutul febrei (8).

Ischemia mezenterică, o altă posibilitate de diagnostic diferențial la vârstnicul cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC), boală vasculară periferică, diabet zaharat, aritmii (de exemplu, fibrilație atrială) sau hipovolemie, se caracterizează prin debut rapid și durere, dar este de obicei un proces autolimitat (17).

Boala diverticulară complicată cu „colită segmentară" (inflamație activă adiacentă diverticulilor), poate fi usor confundata cu BC si

neoplazia (19) Este sensibilă la antibiotice/5-aminosalicilați (5-ASA) și poate fi ușor confundată cu BC și neoplazie (de exemplu, carcinom, limfom) intestinal(18).

Colita de iradiere dată de iradierea terapeutică pentru neoplasme de prostată, ovariene sau intraabdominale se poate asocia cu apariția unei proctite radice manifestate prin diaree și sânge (19).

Un alt diagnostic diferențial este **neoplasmul colorectal**, mai frecvent după 60 de ani. Manifestările pot fi variate, dar cel mai frecvent sunt prezente rectoragiile și modificările de tranzit intestinal. Diagnosticul se stabilește prin examen colonoscopic cu prelevare de biopsii pentru examen histopatologic (19).

Colita postmedicamentoasă poate fi întâlnită după utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), estrogeni, medicamente digitalice, clisme cu fosfat de sodiu și metildopa. Biopsia colonoscopică rămâne cea mai utilă examinare pentru a distinge colita acută autolimitată de BII cronică idiopatică. Diagnosticul de **colită microscopică** (colagenă/limfocitară) necesită mai mult de 20 de limfocite intra-epiteliale/100 de celule epiteliale sau o bandă de colagen mai mare de 10 micron, ambele apar predominant la bărbați (20).

Tratament

Pacienții vârstnici cu BII au o mortalitate crescută datorită comorbidităților asociate, întârzierii diagnosticului, asocierii neoplasmului de colon și a infecțiilor, în special Clostridioides difficile. Dacă la pacienții cu CU, mortalitatea este similară cu cea întâlnită în populația generală, pacienții cu BC au o mortalitate mai mare (5).

Tratamentul în BII are aceleași ținte terapeutice atât în CU, cât și în BC: remisiunea este misiunea principală. Pentru a obține acest lucru, terapia trebuie efectuată cât mai rapid pentru a evita progresia bolii și apariția complicațiilor (8).

Pacienții trebuie întotdeauna evaluați pentru a stabili cea mai bună strategie terapeutică și discuția cu pacientul trebuie să fie proactivă și clară pentru pacient. Se folosesc aceleași clase terapeutice atât la tânăr, cât și la vârstnic cu următoarele precizări expuse mai jos:

Corticosteroizii

Utilizarea corticosteroizilor datorită complicațiilor trebuie limitată la maxim 3 luni. În momentul administrării noi trebuie să avem în vedere ”exit strategy”. Conform statisticilor, cu toate acestea, corticosteroizii sunt utilizați frecvent și în momentul de față la omul în vârstă mai mult de 6 luni (36% între 1991-2000 și 64% între 2001-2010) (5). Printre efectele secundare cele mai frecvente amintim interacțiunea cu warfarina (reduce activitatea medicamentoasă, crește riscul de hemoragie digestivă superioară), pot exacerba tulburările cognitive (anxietate, depresie, delir, psihoză) sau comorbiditățile preexistente (diabet zaharat, hipertensiune arterială, glaucom, cataractă, osteoporoză) (21).

Budesonidul este un corticosteroid oral cu un metabolism ridicat de primă trecere, care s-a dovedit a avea eficacitate asemănătoare corticosteroizilor sistemici convenționali în BC, cu mai puține efecte adverse. În mod similar, budesonidul-MMX s-a dovedit a fi eficient pentru CU forma colică stângă ușoară- moderată. Astfel, budesonidul poate fi preferat la pacienții vârstnici cu BII (22).

Corticosteroizii topici (sau aminosalicilații) pot fi eficienți pentru boala colonică distală, dar pot fi slab tolerați la pacienții mai în vârstă cu mobilitate limitată sau tonus sfincterian slab. În astfel de situații, poate fi preferată o formulă cu volum mai mic (cum ar fi spuma). Studiile clinice nu au demonstrat eficacitatea corticosteroizilor în menținerea remisiunii în BII la nicio grupă de vârstă (22). Datorită efectelor adverse, în perioada de menținere corticosteroizii trebuie evitați.

5-Aminosalicilații (5-ASA)- sunt de preferat la pacientul vârstnic, întrucât sunt lipsiți de efecte imunosupresive. De obicei efectele secundare ale 5-ASA sunt rare și ușoare: grețuri, vărsături, amețeală, balonare, dureri abdominale, cefalee, în general bine tolerate. La vârstnici însă, efectele secundare pot fi numeroase datorită clearence-ului renal și hepatic alterat și a interacțiunilor medicamentoase. Din acest motiv, atât funcția renală, cât și medicația nefrotoxică trebuie evaluate premergător administrării derivaților de 5-ASA (23,24). Trebuie avut în vedere că 5-ASA au un timp de înjumătățire

(T1/2) la tânăr de 0.5-2h, iar la vârstnic T1/2 este de 13,7h, existând astfel posibilitatea apariției de nefrită interstițială, în special la cei cu funcție renală afectată.

Mai mult, trebuie să ținem cont că, la omul în vârstă, 5-ASA poate interacționa cu digoxinul (scăzând concentrația serică de digoxin și, implicit, eficiența acestuia). În asocierea cu hidralazina și cu tuberculostaticele de a doua generație, 5-ASA le pot crește concentrația serică, ducând la hepatotoxicitate. Riscul de mielosupresie crește în cazul combinării cu tioguanine și pot crește efectul anticoagulant al warfarinei (24). De asemenea, sunt menționate nivelurile subterapeutice ale glicozidelor cardiace dacă sunt administrate concomitent cu derivați de 5-ASA (24).

Imunomodulatoarele

Răspunsul la terapia cu imunomodulatoare este același la pacienții vârstnici și la adulții tineri (25). Cu toate acestea, utilizarea lor este scăzută din cauza riscului de efecte adverse severe și a nevoilor de monitorizare regulată a testelor de sânge, în special la pacienții vârstnici. Evenimentele adverse cunoscute includ leucopenia și creșterea transaminazelor, reacții alergice, reacții adverse gastrointestinale ușoare (greață și dispepsie) sau severe (pancreatită acută), risc crescut de cancer de piele sau non-melanom. Efectele adverse asociate cu utilizarea metotrexatului includ greață, oboseală, stomatită, erupții cutanate și, cel mai important, agravarea hipertensiunii arteriale și insuficienței renale, care sunt comorbidități frecvente la vârstnici. Riscul de apariție a limfomului non-Hodgkin crește la administrarea de thiopurine, în special în asociere cu terapia anti-TNF, la bărbații cu vârsta mai mare de 60 de ani. În comparație cu populația generală, s-a estimat că la pacienții tratați cu tiopurine, riscul crește de trei ori (26).

În plus, deoarece tiopurinele au un spectru larg de interacțiuni medicamentoase, utilizarea lor la vârstnici necesită ajustărea dozei. 6-mercaptopurina și azatioprina necesită reducerea dozei și monitorizarea funcției hepatice atunci când sunt administrate în asociere cu alopurinol. Aceleași efecte secundare s-au observat și în cazul asocierii metotrexatului cu derivați de 5-ASA . Azatioprina crește efectul derivaților cumarinici, necesitând o monitorizare atentă a timpului de protrombină în cazul administrării concomitente (7).

În administrarea imunomodulatoarelor trebuie sa evaluăm vulnerabilitatea pacientului, să ținem seama de vârsta cronologică a acestuia, de comorbiditățile sale actuale sau anterioare (neoplazii), cât și de posibilitatea apariției complicațiilor infecțioase ulterioare (24,25).

Terapia biologică anti-TNF

Rolul terapiei anti-TNF în inducerea remisiunii clinice și histologice și în scăderea ratelor de spitalizare și intervențiilor chirurgicale la pacienții cu BII activă moderat- severă este bine cunoscut (1). Cu toate acestea, s-a estimat că agenții anti-TNF sunt utilizați ca parte a terapiei de întreținere la doar 3% dintre pacienții vârstnici cu BII, datorita riscului de efecte adverse sau complicații (27). Un studiu retrospectiv observațional recent (27) a arătat că pacienții vârstnici tratați cu anti-TNF au o rată semnificativ mai mică de răspuns clinic pe termen scurt și un risc mai mare de apariție a reacțiilor adverse severe decât pacienții mai tineri care au primit același tratament.

Ideal, la persoanele în vârstă, înainte de inițierea terapiei biologice, ar trebui să identificăm posibilitatea de răspuns la tratament. Acest lucru este greu de evaluat datorită specificității reduse a CRP și calprotectinei fecale. Specificitatea acestor markeri biologici este influențată și de consumul de AINS. Un studiu recent în curs de desfășurare evaluează raportul triiodotironină/tiroxină (T3/T4), care se presupune că ar putea prezice evoluția BII în ceea ce privește vindecarea mucosală până la un an (21,32,33).

Există dovezi derivate din utilizarea agenților anti-TNF în bolile reumatismale care sugerează că există o tendință către un risc crescut de infecții la subiecții cu vârsta peste 65 de ani (28). Alte efecte adverse importante raportate la utilizarea agenților anti-TNF la pacienții vârstnici includ exacerbarea insuficienței cardiace congestive, reacții dermatologice, reacții la perfuzie și sechele neurologice. Monoterapia ar

trebui să fie preferată la pacienții care necesită terapie anti-TNF (27).

Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib

Datele limitate ale studiilor clinice sugerează că eficacitatea vedolizumabului în BC și CU este similară iniferent de vârstă. Nu a existat nicio diferență legată de vârstă în rata oricăror evenimente adverse, inclusiv infecții grave. Datorită specificității sale intestinale, utilizarea vedolizumabului este asociată cu o imunosupresie sistemică mai mică și are un profil de siguranță favorabil, fiind preferat la vârstnici (28).

Nu există date publicate cu privire la siguranța utilizării ustekinumab în special la pacienții vârstnici cu BII. Analiza datelor din studiile Unity 1 și Unity 2 au demonstrat puține efecte secundare la vârstnic (1).

Majoritatea datelor de siguranță privind tofacitinibul se bazează pe studii indirecte din reumatologie. Deși există o frecvență mai mare a infecțiilor grave la pacienții vârstnici tratați cu tofacitinib în comparație cu cei tratați cu placebo, aceasta a fost similară cu riscurile observate la indivizii mai tineri. Reacțiile adverse grave au fost mai frecvente la vârstnici, decât la tineri. În mod specific, există un risc mai mare de herpes zoster în rândul pacienților vârstnici care primesc 5 mg și 10 mg de tofacitinib în comparație cu placebo (5,5 și, respectiv, 3,1 la 100 pacient-ani față de 0, respectiv). O analiză intermediară a raportat un risc crescut de tromboembolism venos, inclusiv embolism pulmonar, în rândul pacienților în vârstă cu poliartrită reumatoidă cu factori de risc cardiovasculari, cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi (0,4 la 100 pacient-ani) comparativ cu terapia anti-TNF (0,07 la 100 pacient-ani) (21).

Vaccinarea

Recomandările de vaccinare sunt similare în toate grupele de vârstă. Înaintea începerii terapiei imunosupresive, se evaluează pacienții pentru tuberculoză latentă (radiografie toracică și Quantiferon), infecții virale B, C, HIV, Herpes simplex, Ebstein-Barr (EBV), Cytomegalovirus (CMV) și infecții fungice.

Chirurgia

Indicațiile pentru intervenție chirurgicală nu sunt diferite între pacienții vârstnici și adulți mai tineri atât în BC, cât și în CU. Pacienții vârstnici cu CU au fost mai puțin susceptibili de a fi supuși unei intervenții chirurgicale în comparație cu pacienții mai tineri cu CU și au rate mai scăzute de colectomie totală, precum și colectomie segmentară (29). În general, eșecul la tratamentul medicamentos a fost principala cauză de intervenție chirurgicală. S-a constatat că pacienții vârstnici cu BII au internări postoperatorii mai lungi și o rată mai mare a mortalității în spital (30). Rata complicațiilor majore postoperatorii și a decesului (50% - 1960-1984, 20% - 1994-1999) în rândul pacienților vârstnici s-a îmbunătățit în ultimele decenii, ceea ce se datorează probabil disponibilității unui management medical mai eficient al BII, a unui accent mai mare pe îmbunătățirea stării nutriționale preoperatorii, a mobilizării precoce și/sau a tendinței crescute de performanță (31, 32).

La pacienții cu BC se remarcă o rată mai mică a intervențiilor chirurgicale peste 65 de ani. Sunt recomandate intervențiile chirurgicale precoce. Factorii de risc asociați unui prognostic negativ sunt: vârsta înaintată, tromboembolismul pulmonar, infecțiile postoperatorii, sângerările, afectarea cardiologică, renală și neurologică (5, 34).

În ceea ce privește CU, nu există diferențe semnificative în colectomie între CU cu debut tardiv și precoce. În formele severe se recomandă intervenția chirurgicală precoce la vârstnici pentru a reduce complicațiile. Se preferă colo-proctectomie cu formare de pungă ileo-anală sau chiar anastomoză ileo-rectală, iar conservarea funcției sfincterului anal este mai importantă comparativ cu riscul de a dezvolta neoplazie a mucoasei rectale reziduale sau în punga rectală.(5, 35).

Concluzii

Prevalența BII la vârstnici este în creștere. Pacienții cu CU asociază frecvent constipație, colită stângă și localizarea tinde să fie stabilă, iar la cei cu BC implicarea este adesea colonică și comportamentul non-penetrant, non-stenozant. Diagnosticul diferențial al BII la vârstnic este

complex și dificil de stabilit. Strategia terapeutică trebuie inițiată precoce, să fie personalizată, luând în considerare raportul risc-beneficiu și riscul relativ mai redus de dezvoltare al complicațiilor legat de speranța de viață mai scurtă a acestuia. Se folosesc aceleași clase terapeutice ca și la adultul tânăr, luând în considerare fragilitatea pacientului peste 65 de ani, comorbiditățile și interacțiunile medicamentoase.

În BII remisiunea este misiunea managementului terapeutic. Astfel medicul are obligația de a se ghida după regula celor 5M pentru a-i oferi pacientului o calitate a vieții cât mai bună [33]:

1. **M**inte: activitate cognitivă, demență, delir, depresie;
2. **M**obilitate: tulburări de echilibru și de statică;
3. **M**edicație: evitarea polipragmaziei, prescripții eficiente, verificarea efectelor adverse și a contraindicațiilor;
4. Complexitate **M**ultiplă: comorbidități și contexte psihosociale complexe;
5. Cel **M**ai important: strategia terapeutică optimă va fi stabilită și în funcție de preferințele pacientului.

Declarația de conflict de interese
Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie

1. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Zeegers MP et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age – an increasing distinct entity?Inflamm Bowel Dis 2016;22:1425–34.
2. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI . Health care utilization in elderly onset inflammatory bowel disease: A population-based study. Inflamm Bowel Dis 2015;21:777–82.
3. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ . Inflammatory bowel disease and the elderly: A review. J Crohns Colitis 2015;9:507–15.
4. Katz S, Feldstein R. Inflammatory bowel disease of the elderly: a wake-up call. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2008;4(5):337-47.
5. Sturm A, Maaser C, Mendall M, et al, European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly, *Journal of Crohn's and* Colitis 2017; 3(11): 263–273.
6. Stallmach A, Hagel S, Gharbi A, et al Medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease in the elderly — Prospects and complications, Journal of Crohn's and Colitis 2011;3(3): 177-188.
7. Taleban S, Colombel JF, Mohler M.J., et al. Inflammatory bowel disease and the elderly: a review. J Crohns Colitis. 2015; 9:507-515.
8. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. Gut 2014;63:423–32.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142:46–54.
10. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. Gut 2020;69:1637–44.
11. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:459-477.
12. Borren, N.Z. · Ananthakrishnan, A.N. Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis.

Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17:1736-1743
13. Lakatos PL, David G, Pandur T et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in western Hungary, 1977–2008. J Crohns Colitis 2011;5:5–13.
14. Heresbach D Alexandre JL Bretagne JF et al. . Crohn’s disease in the over-60 age group: A population based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:657–64.
15. Kalkan IH, Dagli U, Oztas E et al . Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. Eur J Intern Med 2013;24:273–7.
16. Ananthakrishnan, AN, Shi HY, Tang W. et al. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older-onset inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2016; 10:1224-1236.
17. Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Nicolakis D et al. Crohn’s disease in the elderly: Clinical features and long-term outcome of 19 Greek patients. Dig Liver Dis 2000;32:498–503.
18. Harper PC, McAuliffe TL, Beeken WL, Crohn’s disease in the elderly. A statistical comparison with younger patients matched for sex and duration of disease. Arch Intern Med 1986;146:753–5.
19. Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: A study by gisc (Italian colon-rectum study group). Dig Dis Sci 2000;45:462–5.
20. Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF et al. Crohn’s disease in the over-60 age group: A population based study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:657–64.
21. Ananthakrishnan, Ashwin N. et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. Gastroenterology 2021;160(1): 445 – 451.
22. Kuenzig ME, Rezaie A, Kaplan GG, et al. Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn’s disease: systematic review and meta-analysis for the Cochrane Collaboration. J Can Assoc Gastroenterol. 2018; 1:159-173.
23. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13:629-638.
24. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019; 4:643-654.
25. Juneja M, Baidoo L, Schwartz MB, et all. Geriatric inflammatory bowel disease: phenotypic presentation, treatment patterns, nutritional status, outcomes, and comorbidity. Dig Dis Sci. 2012;57: 2408–36.
26. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:874–36.
27. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:441–36.
28. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel

disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:30–36.

29. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg. 2003;238(2):221–8.
30. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(2):182–9.
31. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. J Am Coll Surg. 2006;203(6):865–77.
32. Paula Sousa, Lorenzo Bertani, Claudio Rodriguez, Management of inflammatory bowel disease in the elderly: A review, Digestive and Liver Disease, Volume 55, Issue 8, August 2023, Pages 1001-1009
33. Ellen Axenfeld, Seymour Katz, Adam S Faye, Management Considerations for the Older Adult With Inflammatory Bowel Disease, Gastroenterol Hepatol (N Y). 2023 Oct;19(10):592–599.
34. Cijevschi Cristina, Rezmireş A, Mihai Catalina, Miuţescu E. Probiotics in gastrointestinal pathology. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2002 Apr-Jun;107(2):264-7.
35. Cijevschi Cristina, Rezmireş A, Mintescu E, Stanciu C. Prophylaxis of colorectal cancer with non steroidal anti-inflammatory drugs- a new reality?. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2002 Jan-Mar;106(1):35-40.